

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Off nl gungsschrift  
10 DE 43 36 557 A 1

21 Aktenzeichen: P 43 36 557.4  
22 Anmeldetag: 27. 10. 93  
43 Offenlegungstag: 10. 11. 94

51 Int. Cl. 5:  
A 61 L 15/44  
A 61 K 31/565  
A 61 M 37/00  
C 09 J 7/02  
C 09 J 153/02  
// (C 09 J 153/02,  
193:04) C 09 J 153/00,  
139/06, 133/00 (C 09 J  
123/08, 131:04) C 09 J  
101/08

30 Innere Priorität: 32 33 31  
06.05.93 DE 43 14 970.7

71 Anmelder:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,  
56567 Neuwied, DE; Merck Patent GmbH, 64293  
Darmstadt, DE

74 Vertreter:  
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

72 Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Estradiolhaltiges transdermales therapeutisches System

57 Ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist und einer wiederablösbaren Schutzschicht ist dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums enthält.

DE 43 36 557 A 1

DE 43 36 557 A 1

menfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang. Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 4 624 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieses Systems ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit einem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 0 186 019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk-/Klebstoffmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

In der DE-OS 20 06 969 ist ein Pflaster oder ein Haftverband mit Systemwirkung beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet werden. Aus dieser Schrift ist zu entnehmen, daß der Klebstoff ein Acrylat sein kann.

Die DE-OS 39 33 460 beschreibt ein oestrogenhaltiges Wirkstoffpflaster auf der Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder mit Methacrylsäure in Kombination mit in Wasser quellbaren Substanzen.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß haftklebende transdermale therapeutische Matrix-Systeme, die den Wirkstoff teilweise oder vollständig gelöst enthalten, die potentielle Gefahr beinhalten, daß der Wirkstoff im Laufe der Zeit rekristallisiert. Dadurch sinkt die Wirkstofffreisetzung und das oestrogenhaltige Pflaster entspricht nicht mehr den therapeutischen Erfordernissen.

Ein weiterer Nachteil dem Stand der Technik entsprechender Systeme ist der Einsatz von Enhancern, welcher eine grundsätzlich unerwünschte zusätzliche Beeinflussung der Haut mit dem Risiko der Irritation mit sich bringt. Weitere Nachteile liegen in dem aufwendigen Aufbau solcher Systeme (Einsatz mehrerer wirkstoffhaltiger Schichten, Verwendung von Steuermembranen), die das fertige Produkt beim Verwender in der Regel unakzeptabel machen.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben angeführten Nachteile zu vermeiden und ein stabiles, d. h. rekristallisationsfreies, oestrogenhaltiges Pflaster bzw. transdermales therapeutisches System zur Verfügung zu stellen, dessen Freisetzung sich durch Lagerung nicht verändert, wobei dessen Aufbau möglichst dünn zu gestalten ist und bei dessen therapeutischem Einsatz die Haut über die Wirkstoffe Estradiol und Gestagen hinaus nicht mit hautbeeinflussenden Stoffen (Enhancern) behandelt wird.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe dadurch gelöst wird, daß der oestrogenhaltige Haftkleber überwiegend aus Estern des Kolophoniums aufgebaut ist.

Von Vorteil ist hierbei die zusätzliche Verwendung eines Styrol-Isopren-Blockcopolymeren und hydrierter Harzsäuren oder deren Derivate in der aktiven Schicht, welche beispielsweise eine therapeutisch erforderliche Menge der Wirkstoffe Estradiol und Levonorgestrel enthält.

Eine Kombination der beiden Hilfsstoffe, des Styrol-Isopren-Block-Copolymeren, das als kohäsive Komponente dient, und der hydrierten Harzsäuren oder deren Derivate, die als klebrigmachende Stoffe fungieren, ergibt nicht nur einen gut klebrigen und kohäsiven Kautschukkleber, sie stellt darüberhinaus herausragende biopharmazeutische Eigenschaften bei, insbesondere gute Hautverträglichkeit und Permeationsfähigkeit, sowie eine Vermeidung der Rekristallisation der Wirkstoffe.

Die Erfindung betrifft somit ein transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen, bestehend aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Haftkleber Ester des Kolophoniums und Hilfsstoffe enthält.

Zu den Estern des Kolophoniums gehören z. B. Methylester, der Glycerinester, der Pentaerythritester, der maleinsäuremodifizierte Pentaerythritester, der maleinsäuremodifizierte Glycerinester und der Triethylenglycolester. Der Anteil an Estern des Kolophoniums in dem estradiolhaltigen Haftkleber beträgt 55–92 Gew.-%, vorzugsweise 60–90 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 70–88 Gew.-%. Desweiteren kann der Haftkleber Ester des hydrierten Kolophoniums enthalten.

Besonders bevorzugte Ester des Kolophoniums sind der Triethylenglycolester, der Glycerinester und der Pentaerythritester des hydrierten Kolophoniums.

In einer weiteren Ausführungsform können weitere Bestandteile des estradiolhaltigen Haftklebers Polymere sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Blockcopolymere, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate und Polymere auf der Basis von Acrylsäure- und Methacrylsäurederivaten. Diese Polymere sind in einer Konzentration von 6–25 Gew.-% in der estradiolhaltigen Klebmasse enthalten.

Das rekristallisationsfreie estradiolhaltige Pflaster enthält im Reservoir Estradiol und seine pharmazeutisch unbedenklichen Derivate allein oder in Kombination mit Gestagenen in einer Konzentration von insgesamt 2–15 Gew.-%, und zwar in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 10.

Das estradiolhaltige Reservoir kann mindestens einen Bestandteil der Gruppe enthalten, welche Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer umfaßt. Geeignete Weichmacher sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 949 beschrieben. Das estradiolhaltige Reservoir enthält üblicherweise Weichmacher in einem Anteil von 0–5 Gew.-%.

Weiterhin sind im wirkstoffhaltigen Reservoir auch Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0–1 Gew.-% enthalten. Diese sind dem Fachmann bekannt und z. B. in der DE 37 43 946 beschrieben.

Die so erhaltene wirkstoffhaltige Klebmasse wird mit einer Hotmelt-Beschichtungsanlage (Düsenauftragssystem) so auf eine wiederablösbare Schutzschicht (Hostaphan RN 100 einseitig mit Silikon beschichtet — Fa. Kalle) beschichtet, daß ein wirkstoffhaltiges Reservoir mit einem Flächengewicht von 80 g/m<sup>2</sup> resultiert. Auf dieses Reservoir wird die undurchlässige Rückschicht (Polyesterfolie, 15 µm dick) aufkaschiert. Anschließend werden 16 cm<sup>2</sup>-große Wirkstoffpflaster gestanzt.

5

#### Beispiel 2

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben, wobei der Weichmacher mit den beiden Staybelite Estern 3E und 10E gemeinsam geknetet wird.

10

#### Beispiele 3—9

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit den in Tabelle 1 (Herstellformel) angegebenen Rohstoffen und Mengen.

15

#### Analytik

Die Wirkstofffreisetzung der 16 cm<sup>2</sup>-großen transdermalen Pflaster wird nach der in der USP XXII beschriebenen Rotating bottle-Methode in 0,9%iger Kochsalzlösung bei 37°C bestimmt.

20

Zur Messung der Mäusehautpenetration wird die Haut von haarlosen Mäusen in die Franz-Zelle eingespannt. Auf die Haut wird ein oestradiolhaltiges Pflaster mit einer Fläche von 2,54 cm<sup>2</sup> aufgeklebt und die Wirkstofffreisetzung bei 37°C (Akzeptormedium: 0,9%ige Kochsalzlösung) gemessen (Literatur: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1. Auflage — 1991)).

Die Prüfung auf Rekristallisationserscheinung wird visuell im Gegenlicht durchgeführt.

25

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

Analysenergebnisse

Bsp.	Estradiolgehalt $\mu\text{g}/16\text{cm}^2$	in vitro-Freisetzung $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ Std.}$	Mäusehautpenetration $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ Std.}$	Rekristallisation
1	3200	614	225	keine
2	3200	1240	300	"
3	3200	722	235	"
4	3200	713	268	"
5	3200	624	228	"
6	3200	624	249	"
7	3200	620	205	"
8	3200	686	232	"
9				
nach DE 3933460	3200	2400	125	erheblich

Wie die Tabelle zeigt, erhält man eine deutlich bessere Penetration durch die Mäusehaut wie das Vergleichsbeispiel unter DE 39 33 460 unter Beweis stellt. Parallel dazu kann festgestellt werden, daß die Rekristallisation der erfindungsgemäßen Beispiele völlig unterbleibt.

## Beispiel 10

1,0 g 17- $\beta$ -Estradiol  
 1,3 g Levonorgestrel  
 60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer) 138,0 g Foral® 85 (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)  
 200,0 g Benzin (Siedebereich 80—100°C)  
 werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschichtungsanlage auf eine 100 Mikrometer dicke, siliconisierte Polyesterfolie so beschichtet, daß eine Schichtdicke von 110 g/m<sup>2</sup> (bezogen auf den lösemittelfreien Anteil) resultiert. Der Ausstrich wird jeweils 3 Minuten lang bei 40 Grad C, 60 Grad C, 75 Grad C und bei 125 Grad C getrocknet. Sofort wird eine 12 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert). Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden transdermale Systeme von 20 cm<sup>2</sup> erhalten.

## Beispiel 11: Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems

1,5 g 17- $\beta$ -Estradiol  
 1,5 g Levonorgestrel  
 70,0 g Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer  
 150,0 g thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten  
 werden in einem beheizbaren Knetter bei 150°C unter Stickstoff innerhalb von 24 h verschmolzen und knetend vereinigt. Auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschichtungsanlage wird in einer Schichtdicke von 100 Mikro-

gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten besteht.

21. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. mit einem haftklebenden Rand versehen ist.

22. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Reservoir und Haftklebeschicht eine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran angebracht ist. 5

23. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte umfaßt Kneten der Mischung aus Estern des Kolophoniums bei erhöhter Temperatur bis zur Homogenisierung, Einarbeitung von Wirkstoff(en) und mindestens einem Polymer bei Lösetemperatur, nach Homogenisierung Beschichten einer wiederablösba- 10 ren Schutzschicht mit der wirkstoffhaltigen Klebmasse und Aufkaschieren der Rückschicht.

24. Verwendung des wirkstoffhaltigen Pflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65